

総 説

動脈硬化と高脂血症

東 博 之

徳島大学大学院ヘルスパイオサイエンス研究部生体制御医学講座生体情報内科学分野

(平成16年6月1日受付)

(平成16年6月8日受理)

1. はじめに

動脈硬化症の4大危険因子には、糖尿病、高血圧、高脂血症、および喫煙があげられるが、このうち高脂血症の治療管理に関しては各種のスタチン薬の登場により以前よりも厳格なコントロールが可能になった。これまでに多くのスタチン薬を用いた大規模臨床試験が実施され、スタチン薬の心血管イベント抑制効果は確立されている¹⁻⁶⁾。このような状況で、現在我々が行っている高脂血症治療はどのような内容で、どの程度の確に治療されているか、等について明らかにすることは今後患者を治療していく上で極めて重要と考え四国高脂血症スタディーを行った。また最近、スタチン薬はコレステロール低下作用以外の機序で心血管保護作用を発揮していることも報告されていることから、この作用についても述べたい。

2. 四国高脂血症スタディー⁷⁾

本研究の目的は、冠動脈疾患の予防および治療の観点からみた高コレステロール血症治療の現状と問題点を明らかにすることである。徳島県および香川県内の施設で2000年3月末に643症例を登録し、その2年後の2002年3月末に第1回目の追跡調査を行った。追跡率は495症例で77.0%であった。日本動脈硬化学会の高脂血症ガイドライン(1997年)に基づき各症例を分類した。症例の臨床像および脂質検査成績を表1に示すが、特筆すべきことはカテゴリーB, Cといった脂質管理を厳格にしなければならない群で、

登録時と比較して2年後の追跡時でもLDLコレステロールの値に全く変化が認められないという点である。このことは、本研究に参加した医師の脂質管理に対する意識の欠如が大きいことを示していると考えられる。また、登録時点および追跡時点からそれぞれ過去6か月の間に血中コレステロール値を測定していない未測定率(図1)、薬物療法適応症例での高脂血症治療薬の投与率(図2)、薬物療法適応症例でのスタチン薬投与率(図3)、カテゴリーB(一次予防群)でのLDLコレステロール管理達成率(図4)、およびカテゴリーC(二次予防群)でのLDLコレステロール管理達成率(図5)調査から明らかになったことは、カテゴリーBおよびCの冠動脈疾患に対する一次予防、二次予防が必要な患者でのコレステロール未測定率が15~30%と極めて高い、薬物療法が必要なカテゴリーBおよびCの患者において、高脂血症治療薬投与が成されている割合も30~40%と極めて低い、投与されている高脂血症治療薬はほとんどがスタチン薬であり、しかも単独投与が大多数である、

表1. 対象症例の臨床像および脂質検査成績

カテゴリー(1997年ガイドライン)		A	B	C
冠動脈疾患		(-)	(-)	(+)
他の危険因子		(-)	(+)	(+)
症例数		18	367	110
男女比		1:3.5	1:1.32	1:0.59
年齢		39.9±11.0	66.9±11.9	71.8±9.6
総コレステロール	2000年	167±36	203±36	201±33
	2002年	198±26	204±36	195±34
中性脂肪	2000年	92±28	136±77	143±83
	2002年	101±35	129±72	127±60
HDLコレステロール	2000年	58±11	58±15	56±18
	2002年	62±16	58±15	53±15
LDLコレステロール	2000年	104±26	124±32	118±30
	2002年	114±24	123±32	116±31

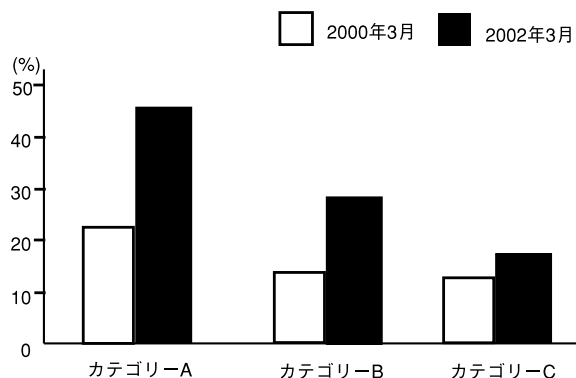


図1. 追跡症例の血中コレステロール値未測定率

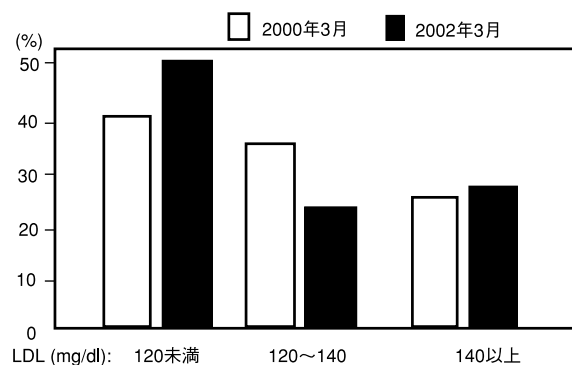


図4. カテゴリーBでのLDLコレステロール管理達成率

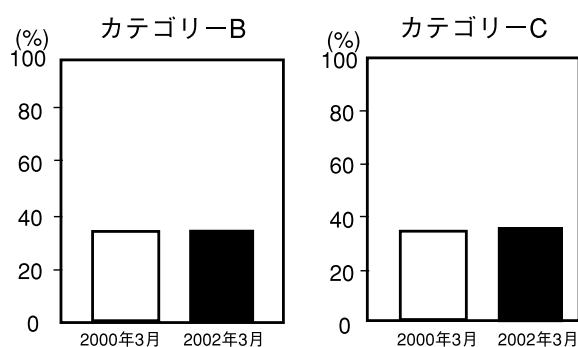


図2. 薬物療法適応症例での高脂血症治療薬の投与率

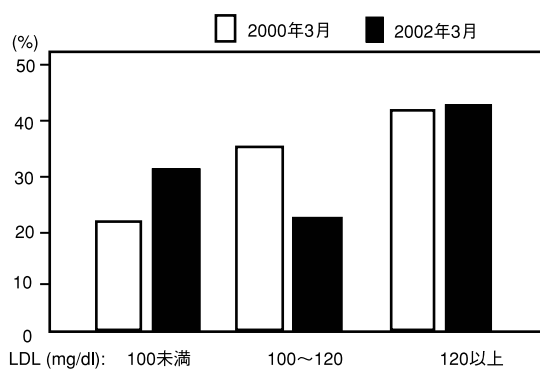


図5. カテゴリーCでのLDLコレステロール管理達成率

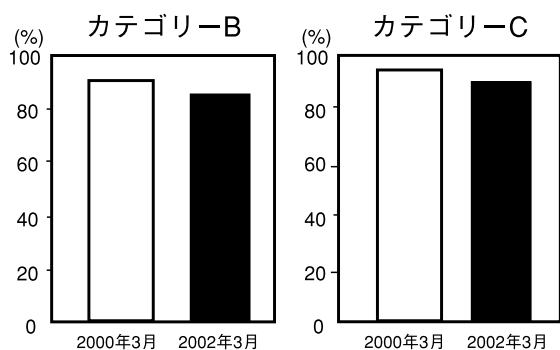


図3. 薬物療法適応症例でのスタチン薬の投与率

カテゴリーBの一次予防が必要な患者でLDLコレステロール値の管理ができている割合は40~50%である、カテゴリーCの二次予防が必要な患者でLDLコレステロール値の管理ができている割合は20~30%と極めて低い、という事実である。さらに、症例登録時と追跡時でのLDLコレステロール管理良好者の割合は、カテゴリーBおよびCの患者でそれぞれ10%ずつ増加した成績も得られた。このことは、この2年の間により強力にLDLコレステロールを低下させる特徴を有するアトルバスタチンが上市されたことによるものと考えられる。

事実、アトルバスタチンにスタチン薬を変更した割合もカテゴリーBでは18%、カテゴリーCでは25%の患者に認められている。

2002年に日本動脈硬化学会から新しいガイドラインが発表された(図6)⁸⁾。この改訂版の特徴は、個々の患者背景すなわち動脈硬化の危険因子の重なり具合を評価してそれを基にLDLコレステロールの管理目標値を決定しようというものである。この新ガイドラインに則り追跡患者についてLDLコレステロール管理目標達成率を調査したところ、カテゴリーA 91.7%、B1 66.1%、B2 77.6%と危険因子の少ない群では比較的良好な達成率を示していたが、危険因子の多い群であるカテゴリーB3では42.9%、B4 60.7%、C 32.6%と達成率は悪い状況であった。このように、旧ガイドラインでの患者登録から2002年新ガイドラインによる追跡調査を行った2年の間、特にLDLコレステロール値の厳格な管理が要求されるカテゴリーB3、B4、Cの患者群でLDLコレステロール値は高値のまま、治療が不十分であることが明らかになった。すなわち、高脂血症治療ガイドラインの臨床的重要性が認識されていないということがいえる。

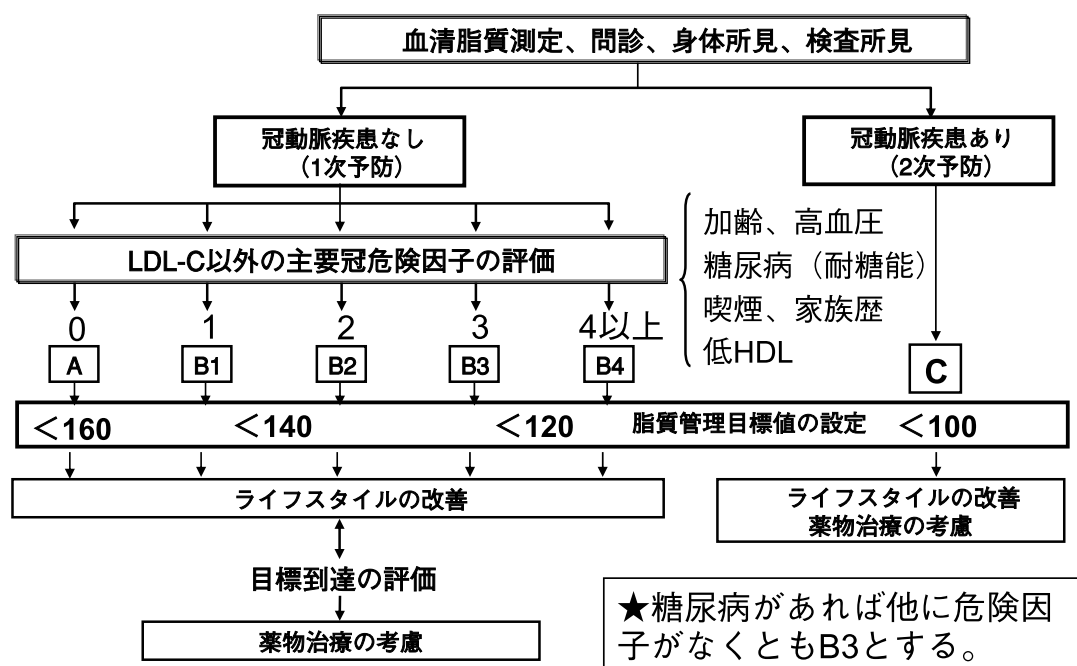


図6．2002年ガイドラインによる患者カテゴリーと治療指針

昨年の第25回欧州心臓学会議において、スタチン治療を受ける患者は一貫して増加しているが管理目標値まで治療できている割合は半数にも満たないことが報告された。このことから、冠動脈疾患の少なくとも二次予防のための高LDLコレステロール血症治療は極めて不十分であることが世界的にも当てはまることが示された。

3．スタチン薬の多面的心血管保護作用

スタチン薬の多面的心血管保護作用に関する問題点として、ヒトにおいて実際臨床の場でスタチン薬がLDLコレステロール低下作用以外の機序で動脈硬化の進展を抑制しているか？、二次予防あるいは一次予防の目的で心血管疾患を有する患者にLDLコレステロールレベルに関係なく多面的保護作用を期待してスタチン薬を投与すべきか？が挙げられる。

ヒトにおけるスタチン薬の多面的心血管保護作用

スタチン薬が多面的心血管保護作用を発揮する機序として、アセチルCoAからコレステロールに至る経路の間合成産物が重要な役割を発揮すると考えられている⁹⁾。すなわち、図7に示したようにPI3-kinase, Aktの活性化によるeNOSのリン酸化を介したNO産生の増加はメバロン酸により抑制を受けているが、スタチン薬によるメバロン酸の濃度低下によりNO産生増加が起こる

経路、ファルネシルピロリン酸産生低下を介したRasの活性化抑制による細胞増殖・分化抑制の経路、およびゲラニルゲラニルピロリン酸産生低下を介したRhoファミリーの活性化抑制による組織因子(TF)やプラスミノゲンアクチベーターインヒビター(PAI)1産生抑制の経路、である。しかし、スタチン薬の血中LDLコレステロール低下作用と多面的心血管保護作用を明確に区別し得る臨床研究の実施は極めて困難である。なぜなら、血中LDLコレステロールレベルと血管内皮機能および動脈硬化は密接に関連しており、またスタチン薬は投与されたすべての患者の血中LDLコレステロールレベルを強力に低下させるためである。この難問を少しでも解決するため、いくつかの手法が用いられてきた。まず、スタチン薬を患者に投与し血中LDLコレステロールレベルがまだ変動しない投与超早期に血管内皮機能を調べるというものである。その結果、セリバスタチンは2週間以内に血管内皮からのNO産生を増加させ、さらに3日以内に血管内皮機能を改善させた。シンバスタチン、アトルバスタチンにおいても4日以内、および24時間以内にそれぞれ血管内皮機能を改善させた。次に、サルにスタチン薬を投与した群の血中LDLコレステロールレベルと同程度に食事内容で血中LDLコレステロールレベルを設定した群を用いて血管内皮機能を両群で比較した。その結果、プラバスタチン、あるいはシンバス

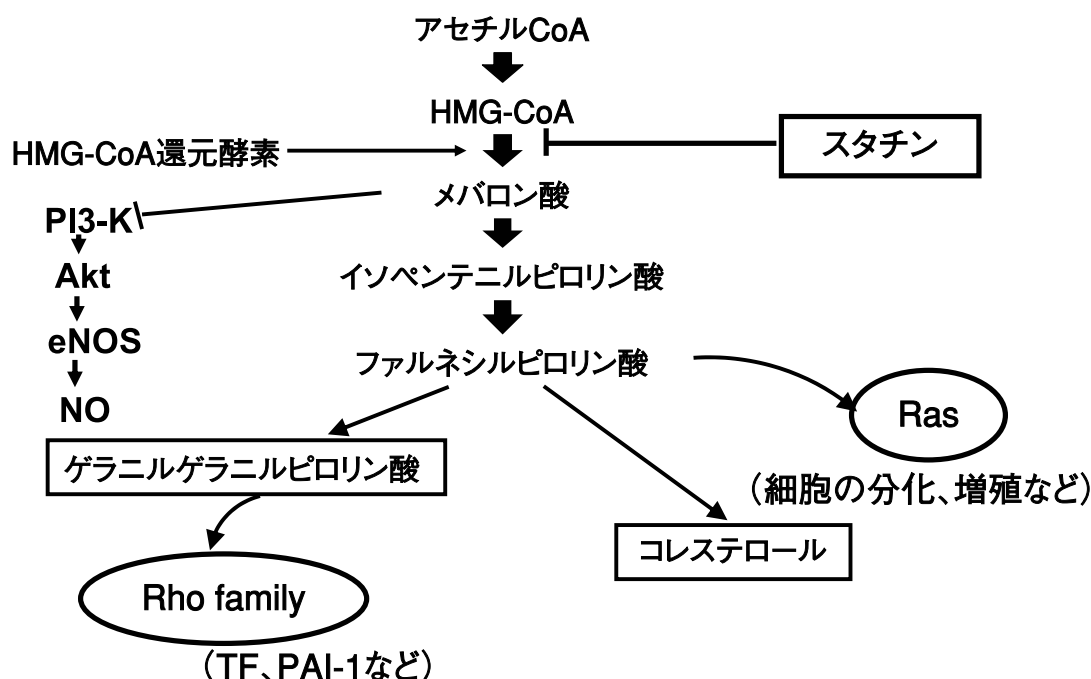


図7. コレステロール合成経路と中間生成物

タチンを投与した群では食事調節群に比較して有意に血管内皮機能を改善させた。以上のことから、スタチン薬には LDL コレステロールの低下とは独立した血管内皮細胞の機能改善作用を有することが強く示唆された。

スタチン薬の二次予防、一次予防における多面的な心血管保護作用

まずスタチン薬が主に二次予防において多面的な心血管保護作用を有していることを示す成績として、Heart Protection Study (HPS) のサブ解析が挙げられる¹⁰⁾。血中 LDL コレステロールレベルが治療前に135mg/dl 以上の患者群と116mg/dl 以下の患者群、総計10,269名にシンバスタチン40mg/日を5年間投与し、心血管イベント抑制効果を比較した。その結果、5年後に血中 LDL コレステロールレベルはそれぞれ104mg/dl、および70mg/dl に低下し、両群での心血管イベント抑制率は同一レベルの平均24%であった。この成績から、冠動脈疾患を発症した高リスク患者ではスタチン治療前および後の LDL コレステロールレベルに関係なく同一な心血管イベント抑制率を示したことからスタチン薬は多面的な心血管保護作用を発揮することが明らかになった。次に、スタチン薬が一次予防において多面的な心血管保護作用を有していることを示す成績として、ASCOT-LLA 研究がある¹¹⁾。この研究では、少なくとも3つ以上の危険因子を有する高血圧患者で、LDL コレステロールレベル

が平均133mg/dl と明らかな高 LDL コレステロール血症ではない患者19,342名をアトルバスタチン (10mg/日) とプラセーボに割付した。3年半後の LDL コレステロールレベルは、プラセーボ群では変化はなかったが、アトルバスタチン群では平均90mg/dl まで低下した。その結果、アトルバスタチン群ではプラセーボ群に比較して心筋梗塞、致死性の冠動脈疾患の発症を36%も低下させた。すなわち、高リスク患者では LDL コレステロールレベルが高くなくてもスタチン薬の多面的な心血管保護作用が顕著に認められることが示された。

以上より、スタチン薬の多面的な心血管保護作用を期待し、二次予防および一次予防でのスタチン薬治療を考えた場合、以下のような治療基準が想定される。まず二次予防として、LDL コレステロールレベルが、100mg/dl 以下になるように強力にスタチン薬 (ピタバスタチン、アトルバスタチン) を投与する、治療前に LDL コレステロールレベルがコントロール域近くにある場合、比較的マイルドなスタチン薬 (プラバスタチン、シンバスタチン等) を投与する、LDL コレステロールレベルが70~80mg/dl と治療前に既に低値の場合、これ以上低下させる必要があるという大規模試験成績はない。次に一次予防を考えた時は、糖尿病を含めて複数の危険因子を有する患者では、LDL コレステロールレベルが120mg/dl 以下になるよう強力に治療する、糖尿病を

含めて複数の危険因子を有する患者で、治療前に LDL コレステロールレベルがコントロール域近くにある場合には比較的マイルドなスタチン薬を投与する、糖尿病を含めて複数の危険因子を有する患者で、治療前に LDL コレステロールレベルが70~80mg/dl と低値の場合はスタチン薬を進める成績はない、糖尿病がなく危険因子も0~1個の場合は、ガイドラインに従い食事、生活指導を主とする。

4. おわりに

約25年前に報告されたフラミンガム研究でも、高脂血症、耐糖能異常、収縮期血圧、喫煙、左室肥大といった危険因子が重なり合うことにより、心血管疾患の発症頻度が約60倍にも増加することが既に報告されている。この事実からも理解できるように、高脂血症治療、とりわけスタチン薬を用いた高 LDL コレステロール血症に対する治療にはただ単に血中レベルをマーカーに治療を行うのではなく、動脈硬化の危険因子の数と質を常に考えながら実行することが必要である。これにより、医療費対治療効果の比も向上していくものと考えられる。

文 献

- 1) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study(4S) Lancet ,344 : 1383 1389 ,1994
- 2) Shepherd, J., Cobbe, S. M., Ford, I., Isles, C. G., *et al.* : Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N. Engl. J. Med., 333 : 1301 1308 ,1995
- 3) Sacks, F. M., Pfeffer, M. A., Moye, L. A., Rouleau, J. L., *et al.* : The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N. Engl. J. Med., 335 : 1001 1009 , 1996
- 4) The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. : The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. N. Engl. J. Med., 336 : 153 162 ,1997
- 5) The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease(LIPID)Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N. Engl. J. Med., 339 : 1349 1357 ,1998
- 6) Downs, J. R., Clearfield, M., Weis, S., Whitney, E., *et al.*, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group: Primary prevention of acute coronary events with Lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. J A M A, 279 : 1615 1622 ,1998
- 7) 赤池雅史, 東 博之, 石川雅康, 井上利彦 他: 日本動脈硬化学会による診療ガイドラインからみた高コレステロール血症治療の動向とその問題点 - 四国高脂血症スタディー続報. Progress in Medicine , 24 : 113 118 2004
- 8) 日本動脈硬化学会(編): 動脈硬化性疾患ガイドライン2002年版. 日本動脈硬化学会, 東京, 2002
- 9) Wolfrum, S., Jensen, K. S., Liao, J. K. : Endothelium-dependent effects of statins. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 23 : 729 736 2003
- 10) Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/ BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet, 360 : 7 22 2002
- 11) Sever P. S., Dahlof, B., Poulter, N. R., Wedel, H., *et al.*, for the ASCOT investigators: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial-Lipid Lowering Arm(ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet ,361 : 1149 1158 2003

Atherosclerosis and hyperlipidemia

Hiroyuki Azuma

Department of Medicine and Bioregulatory Sciences, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

It is well known that four major risk factors for atherosclerosis include diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia and smoking. Among these risk factors, management of hyperlipidemia, especially hyper-LDL cholesterolemia, has become to be strictly achieved by the appearance of statins. Many randomized control trials using statins have been performed, and the effectiveness in reduction of cardiovascular events is clearly established. Under these circumstances, we planned and performed the Shikoku Hyperlipidemia Study (SHS) to reveal how do we treat and what degree do we strictly manage patients with hyperlipidemia.

Evidence obtained by The SHS study were 1) unmeasurement rates of serum cholesterol levels in categories B and C were 28.1% and 18.2%, respectively, 2) among patients in categories B and C who need to be treated by drugs, only 35.5% and 35.9% of patients in categories B and C were treated, respectively, 3) drugs medicated in such patients were mostly statins and a single kind of statin was administered, and 4) rate of successfully treated patients in category B was 40 ~ 50% and that in category C was 20 ~ 30%. When this analysis, which was performed based upon guideline published in 1997, was re-analyzed by new guideline published in 2002, rates of successfully treated patients in categories A, B1, B2, B3, B4, and C were 91.7%, 66.1%, 77.6%, 42.9%, 60.7%, and 32.6%, respectively.

Pleiotropic effects of statins have been postulated, however, a couple of issues are still elusive ; that is, 1) can statins suppress the progression of atherosclerosis by the mechanism other than cholesterol lowering in humans? and 2) should statins be administered to patients for secondary and primary preventions against cardiovascular events to anticipate pleiotropic effects of statins?. Evidence obtained so far suggest that statins exert its pleiotropic effects via 1) enhancement of NO production by phosphorylation of eNOS, Akt and PI 3 kinase, 2) inhibition of Ras activation by reduction of farnesyl-pyrophosphate, and 3) inhibition of Rho family activation by reduction of geranylgeranyl-pyrophosphate, and that Heart Protection Study and ASCOT-LLA study revealed that additive benefits can be elicited when hyperlipidemic patients bearing many risk factors including diabetes mellitus were treated with statins.

In conclusion, we need to treat patients with hyperlipidemia in consideration of the quality and quantity of risk factors for cardiovascular diseases.

Key words : atherosclerosis, hyperlipidemia, statin, risk factors, pleiotropic effect